Ökosystem Zelle: die Bedeutung der Toleranz der Mitochondrien für Gesundheit und Lebenslänge

H. Jäger

Medizinisches Coaching, Rotenburg

Mitochondrien – Zelle – Immunsystem – Energieversorgung – Gesundheit

pädiatrische praxis 99, 634–641 (2023)
mgo fachverlage GmbH & Co. KG

Mitochondriale Fehlfunktionen sind mit vielen Pathologien assoziiert. Aufgrund der komplexen Wechselwirkungen in den Zellen sind gezielte Therapien solcher Störungen in absehbarer Zeit nicht zu erwarten. Was sich aber als hochwirksam erwiesen hat, ist die Prävention durch das Verhalten.

Einleitung

Mitochondrien sind Schlüsselorganellen. Sie unterliegen ständigen morphologischen Veränderungen: sie verschmelzen (Fusion), werden geteilt (Fission) und abgebaut (Mitophagie). Mitochondrien sind für zahlreiche essenzielle zelluläre Funktionen wie den Stoffwechsel, die Regulation von Kalzium (Ca^{2+}), die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und die Einleitung der Apoptose verantwortlich. Störungen des menschlichen Mikrobioms und seiner Wechselwirkungen mit dem Immun-, dem endokrinen und dem Nervensystem sind mit einer Vielzahl von Erkrankungen korreliert [1]. Es überrascht daher nicht, dass auch mitochondriale Fehlfunktionen vieler Pathologien, einschließlich Krebs und Covid-19 zugrunde liegen [2, 3].

Vererbung ist mehr als Zellkerngenetik

Bei der Befruchtung der Eizelle durch ein Spermium verschmelzen Erbinformationen, die in Chromosomen verpackt sind. Die etwas mehr als 20.000 Gene der Chromosomen kodieren die Herstellung von Proteinen. Die Zahl der menschlichen Proteine übersteigt aber die Zahl der Zellkerngene bei Weitem. Der Aufbau der Mehrzahl der menschentypischen Proteine wird durch Gene außerhalb des menschlichen Körpers (zumindest) beeinflusst oder (manchmal auch) bestimmt.

Die Gesamtheit menschentypischer Erbinformationen, die nicht im Zellgenom kodiert sind, werden Mikrobiom und Virom genannt (für menschentypische Bakterien und Viren). Sie werden während der Geburt und des Stillens übertragen und wirken mit den Körperzellen in einem Spiel zwischen Abwehr und Toleranz zusammen [4].

Zellkraftwerke

Zusätzlich leben in den Zellen (in gewissem Grad eigenständige) ehemalige Bakterien, die vor 1–2 Milliarden Jahren unter Luftabschluss kernlose Zellvorläufer infizierten [5, 6]. Diese Mitochondrien werden nur über die Mutter vererbt. Nach der Vereinigung mit der Eizelle werden (am Ende ihrer Reise erschöpfte) Mitochondrien des Spermiums aktiv beseitigt. Membraneiweiße (»CPS-6«) der väterlichen Mitochondrien wandern unmittelbar nach der Befruchtung in ihre inneren Strukturen ein und lösen dort Degenerationsprozesse aus. Das aktiviert die Abräummechanismen der Eizelle und die väterlichen »Harakiri«-Mitochondrien werden so umgehend entsorgt [7].

Der programmierte Selbstmord der väterlichen Mitochondrien sichert das Überleben der neuen Zellen. Denn sie würden Schaden erleiden, wenn »ähnliche«, aber geringfügig unterschiedliche Gene aktiviert würden. Es würde ihnen dann viel schwerer fallen, zwischen Freund (zur Zelle gehörig) und Feind (Eindringling) im Zellinneren zu unterscheiden. Embryonen, bei denen sich die Abräumprozesse der männlichen Mitochondrien verzögern, sterben ab.

Die mütterlichen Mitochondrien in der Eizelle befinden sich bei der Vereinigung in einer Art Dornröschenschlaf. Einige von ihnen werden in ihrem »unberührten« Zustand an Zellen weitergegeben, aus denen bei Mädchen später die Eizellen hervorgehen. Einige mütterlich vererbte Mitochondrien leben also »ewig«, solange sie von Generation zu Generation weitergegeben werden können.

Mitochondrien sind 100 % Homo-sapiens-typisch

Die Zellkerngene der Menschen in Eurasien enthalten zwei oder mehr Prozent Erbinformation anderer Frühmenschentypen [8]. Frauen afrikanischer Homo-sapiens-Einwanderer nach Europa hatten offenbar (mehr oder weniger freiwillig) Sex mit (männlichen) Neandertalern. Sie gebaren Kinder, die, sofern sie die Geburt und die Frühkindheit überlebten, sich besser an das raue nördliche Klima anpassen konnten als ihre ursprünglichen, aus Afrika eingewanderten Vettern.

Wirklich typisch für Homo sapiens ist daher nicht das Genom im Zellkern, sondern die zirkuläre DNA der Mitochondrien. Denn die wurde (in einer reinen Linie) nur von den Homo-sapiens-Frauen vererbt.

Funktionen der Mitochondrien

Würde man eine Zelle mit einer mittelalterlichen Stadt vergleichen, wäre der Zellkern »Rathaus und Bibliothek«. Die Mitochondrien dagegen glichen einer Ziegenherde, die friedlich innerhalb der Stadtmauern graste. Diese Haustiere müssen nicht angebunden oder eingezäunt werden, denn ohne die Gene des Zellkerns sind sie nicht lebensfähig. Mitochondrien werden vom Zellkern bestimmt und beeinflussen ihn umgekehrt. Allerdings besitzen sie durch ihre eigenen Gene auch eine gewisse Eigenständigkeit.

Ihre Hauptfunktion ist es, der Zelle Energie bereit zu stellen. Sie besitzen ein Eiweiß, das unter Nutzung von Sauerstoff ein hochenergiereiches Molekül aufbaut: die Adenosintriphosphat-Synthetase. Die mitochondrialen Funktionen sind besonders wichtig an Orten mit hohem Energieverbrauch wie z. B. an den Kontaktstellen zwischen den Zellen (Synapsen), im Darm (Phagozytose), in rasch wachsenden Geweben und vor allem im Gehirn [9].

Mitochondrien können sich verformen und miteinander verschmelzen (z. B. um mehr Energie zu produzieren). Oder sie spalten sich in kleinere Einheiten, als Vorbereitung ihres Abbaus, oder um z. B. entlang der Nervenaxone besser transportiert werden zu können. Diese mitochondriale Verwandlungsdynamik (u. a. zwischen Verschmelzung [»Fusion«] und Spaltung [»Fission«]) ist ein wesentlicher Aspekt innerzellulärer Informationsübertragungen. Ein anderes Signalsystem beruht auf Veränderungen ihrer

äußeren Membran, die sie mit anderen Zellorganellen verbindet: Sie reagiert auf Signale und sendet umgekehrt Informationen aus [10].

Besonders das Spiel zwischen Fusion und Fission erlaubt flexible Anpassungen an Belastungen und sichert Informationsübermittlungen zwischen den Zellen. Störungen dieser Funktionsregulation sind für das Nervensystem, die Muskeln und die Lunge sehr gefährlich [11]. Nicht nur beim Leben, sondern auch beim Zelltod spielen Mitochondrien eine wesentliche Rolle. Die Durchlässigkeit der äußeren Membran von Mitochondrien führt bei Stress zu proinflammatorischen Signalen, und sie kann das (physiologisch oft nötige) Absterben von Zellen einleiten. Mitochondrien spielen die Rolle eines Hub, der beim An- und Abschalten der Immunantwort gebraucht wird [12].

Auch die Konzentration freier Radikale, die als Abfall des Mitochondrienstoffwechsels anfallen, stellt ein Signalsystem dar. Freie Radikale sind aggressiv-reaktionsbereite Moleküle, die bei chemischen Prozessen entstehen, bei denen Sauerstoff beteiligt ist (Oxidation). Sie sind nicht nur für das Zytoplasma, sondern auch für die Mitochondrien selbst gefährlich [13]. Normalerweise sehen Mitochondrien gurkenartig aus. Bei einer zu hohen Konzentration freier Radikale (bei Stress) gehen Mitochondrien von dieser Form in eine Donut-Form über und verklumpen schließlich.

Wird das Immunsystem aktiviert, steigt die Konzentration freier Radikale. Umgekehrt führt ein Anstieg freier Radikale zu einer Stimulierung der Immunreaktion. Die Konzentration der freien Radikale (in einem physiologischen Rahmen von Belastung und Ruhe) vermittelt also (in einer physiologischen Bandbreite) Informationen. Folglich ist es keine gute Idee, freie Radikale durch Medikamente (z. B. durch Antioxidanzien in Nahrungsergänzungsmitteln) komplett auszuschalten.

Besonders wichtig ist die Funktion der Mitochondrien im Gehirn, da es bei nur 2 % des Körpergewichtes etwa 25 % der Körperenergie verbraucht. Im Darm sind Mitochondrien an der komplexen diätetischen Aufbereitung von Polysacchariden zu »short-chain fatty acids« (SCFA) beteiligt, die als Energiequellen in Leber- und Muskelzellen genutzt werden können. SCFA verbessern die Ausdauerleistung, weil sie die Glykämie aufrechterhalten. Mitochondrien und Darmmikrobiom tragen damit zum Gelingen körperlicher Bewegung bei.

Umgekehrt werden Mitochondrien durch regelmäßige entspannte Bewegung angeregt. SCFAs scheinen zudem die Funktion der neutrophilen Leukozyten und deren Migration zu beeinflussen, die Permeabilität der Darmschleimhaut zu reduzieren, entzündliche Zytokine zu hemmen und die Redoxumgebung in der Zelle zu kontrollieren, d. h., sie tragen dazu bei, dass sich beim Ausdauersport die Ermüdungserscheinungen verzögern [14].

Zellskelett und Mitochondrien

Mitochondrien sind im Zytoplasma dreidimensional verteilt. Die Zelle besitzt ein Zellgerüst, das ihre Gestalt definiert, und ihr (je nach Funktion) Formanpassung und ggf. Beweglichkeit ermöglicht. Mitochondrien sind mit diesen Strukturen der Zelle verbunden und verformen sich mit ihnen unter dem Einfluss der Schwerkraft.

Sie liefern die für Bewegung notwendige Energie. Eine Störung der Funktionseinheit könnte u. a. bei der Krebsentstehung beteiligt sein. Denn das Zytoskelett der Krebszellen weist viele Fehlfunktionen auf [15], die sich besonders bei der Zellteilung nachteilig auswirken [16].

Energiekanäle und Mitochondrien

Die Mitochondrien sind in die Homöostase des Kalziumstoffwechsels eingebunden. Sie sorgen für eine Aufrechterhaltung des Spannungsniveaus der Kalziumkanäle in der Zellmembran. Die Aktivierung der Kalziumkanäle erfordert eine enge Verzahnung zwischen Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum. Ihre Depolarisation ist entscheidend für die Weiterleitung von

Informationen [17, 18]. Störungen der Funktion der Kalziumkanäle sind daher besonders im Gehirn hochgefährlich.

Die unterschiedlichen Arten von Kalziumkanälen depolarisieren »schlagartig«, d. h. nicht infolge eines relativ bedächtigen chemischen Prozesses, sondern als ein quantenphysikalisches Phänomen. Diese Ionenkanäle werden nicht mechanisch an- und ausgeschaltet, sondern oszillieren nach Frequenzmustern, die durch Einflussfaktoren moduliert werden [19]. So wie Uhren ticken, Brücken und Wolkenkratzer vibrieren, schwingen neuronale Netzwerke. Neuronale Schwingungen, deren Energie von Mitochondrien stammt, sind ein wesentlicher Teil der Konstruktion des Gehirns [20]. Humangenetischen Studien und neuere In-utero-Tiermodellierungen deuten darauf hin, dass eine präzise Kontrolle des Ionenflusses (Kalzium, Natrium und Kalium) zu Entwicklungsprozessen im Uterus wie neuronaler Proliferation, Migration und Differenzierung beiträgt. Besonders energieverbrauchende Prozesse wie die Hirnfaltung können durch Fehlfunktionen der Kalziumkanäle negativ beeinflusst werden [21].

Der erste Impuls einer Bewegungsaktivierung geht einer bewussten Wahrnehmung (relativ lange) voraus. Das Gehirn erzeugt bei Willkürbewegungen eine (vorbewusste) Intension (einen sogenannten »predictive imperative«). Dann erfolgt eine sofortige Energiebereitstellung mit einer lawinenartigen Ausbreitung der Erregungsimpulse. Über Bewegungsprogramme entsteht schließlich eine sichtbare Bewegung, die das eigene Bewusstsein wahrnimmt, und die externe Beobachter sehen [22, 23].

Warum erlaubt die Zelle diesen Nutztieren eine gewisse Eigenständigkeit?

Mitochondrien sind eng mit anderen Zellorganellen verwebt. Sie erhalten Steuerungsimpulse aus dem Zellkern und wirken besonders intensiv mit dem endoplasmatischen Retikulum der Zelle zusammen [24]. Sie durften aber 37 ihrer ursprünglichen Gene behalten. Warum wurden sie nicht im Laufe der Evolution vollständig einverleibt, zerlegt und verdaut und ihre Erbinformation komplett in das Zellkerngenom übernommen?

Der Grund für ihre relative Selbstständigkeit könnte darin liegen, dass es für die Zelle einfacher ist, eine Vielzahl dezentralisierter Energieeinrichtungen zu koordinieren und sie so nach Bedarf flexibel zu beeinflussen. Ein zentrales (zellkerngesteuertes) Zellkraftwerk kann geregelt und kontrolliert an- und abgeschaltet werden. Das reicht aber nicht für situationsbedingte Anpassungen. Eine zentrale Steuerung könnte, im Falle einer Funktionsstörung, großen Schaden anrichten. Wenn es dagegen zu einer Fehlsteuerung bei nur einem von vielen dezentralen Minigeneratoren käme, könnte diese Störung rasch beseitigt werden [7].

Kommunikation in der Zelle

Zellen bilden ein komplexes System, das über Milliarden von Jahren optimiert wurde. Sie bestehen aus vielen verschiedenen Arten von Komponenten mit jeweils zahlreichen Kopien, die alle zusammenwirken, interagieren und eine funktionelle Einheit hoher Ordnung bilden [25]. Und so besteht auch zwischen der Genaktivierung des Zellkerns und der zirkulären mitochondrialen DNA eine direkte intensive Kommunikation [26–28].

Wachstum und Gedeihen der Mitochondrien werden in den Zellen aufmerksam kontrolliert. Wie bei einer Herde von Nutztieren werden dysfunktionale, geschädigte oder ältere Exemplare aussortiert. Das regulative Spiel zwischen Toleranz der Mitochondrien und ihrem geordneten Abbau gehört zu den grundlegenden und wichtigsten Funktionen zellulärer Gesundheit [29, 30]. So wird beispielsweise der mitochondriale Stoffwechsel in den Immunzellen u. a. durch Signale der Darmmikrobiota verändert und kann so Entzündungsprozesse einleiten oder begünstigen [31].

Bei einem gesunden Immunsystem besteht, im Rahmen der Anpassung des Organismus an unter-

schiedliche Anforderungen, eine Homöostase des Abbaus und der Vermehrung der Mitochondrien [32]. Ein übersteigerter Abbau (Mitophagie) verursacht unterschiedliche Autoimmunstörungen oder ein Zugrundegehen von (manchmal essenziellen) Zellen wie bei Parkinson, Alzheimer oder neurodegenerativen Erkrankungen [33].

Mitochondrien sind auch an der Funktion des sogenannten »antiinflammatorischen Reflexes« beteiligt: Auf ihrer äußeren Membran besitzen Mitochondrien α7-nikotinähnliche-Acetylcholinrezeptoren (α7-nAChR), die eine zentrale Rolle bei der Dämpfung einer Immunreaktion spielen [34]. Möglicherweise sind diese nACh-Rezeptoren auch Teil eines Verteidigungssystems, um die Organellen vor Mitophagie zu schützen. Ihre Blockade durch Nikotin oder eine Herunterregelung der Funktion des N. vagus im Zusammenhang mit Stress könnte zu vermehrter Mitophagie führen, Entwicklungsprozesse bei Un- und Neugeborenen schädigen und Alterungsprozesse der Zelle begünstigen [35].

Störungen des intrazellulären Ökosystems

Mitochondriale Erkrankungen und Defekte spielen eine besondere Rolle bei Alterungsprozessen, bei der Entstehung von Krebs, neurodegenerativen Prozessen und einer Vielzahl anderer Erkrankungen. Toxische Nebenwirkungen vieler Medikamente wie Schmerzmittel, Antiepileptika, Antibiotika, Tuberkulostatika, aber auch Strahlung, Hitze, Umwelttoxine u. v. a. können Mitochondrien schädigen und eine zelluläre Hypoxie bewirken [36]. Mitochondriale Defekte führen zu einem erhöhten Level an freien Sauerstoffradikalen, H_2O_2, erhöhtem intrazytoplasmatischem Kalziumspiegel und Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Die resultierende immunologische Erregbarkeit begünstigt Störungen wie Arteriosklerose, Typ-2-Diabetes, entzündliches Darmsyndrom, metabolisches Syndrom, Neurodegenerationserkrankungen u. v. a.

Gehirnzellen können durch den Anstieg freier Radikale und die folgenden mitochondrialen Dysfunktionen besonders leicht geschädigt werden. Wenn die Mitochondrien des Gehirns nicht mehr für genug Energie sorgen können, werden Neurone abgebaut, was zu Demenz und vielen anderen Fehlfunktionen des Gehirns führen kann. Medikamentöse Ansätze zur Verbesserung der mitochondrialen Funktion waren bisher nicht überzeugend. Dagegen konnte durch viele Studien nachgewiesen werden, dass ruhige Bewegung, ausreichender Schlaf, wenig Stress, Sonnenbestrahlung, gutes Essen und Meditation die Funktion und die Gesundheit der Mitochondrien günstig beeinflussen [33].

Die stressausgelöste, mitochondriale Immunreaktion ist über die Produktion freier Radikale an einer wirksamen antimikrobiellen Erstabwehr beteiligt. Eine übersteigerte Aktivierung dieses angeborenen Immunsystems führt über eine Schädigung der Mitochondrien zu autoinflammatorischen Erkrankungen. In der Zelle muss eine Immuntoleranz gegenüber den Mitochondrien bei gleichzeitiger Regulation und Abbau im Falle von Störungen gefunden werden. Von diesem Spiel von Toleranz und Aggression hängt die langfristige gesundheitliche Entwicklung des ganzen Organismus ab. An der Steuerung der Immuntoleranz sind zahlreiche Proteine beteiligt, die gewährleisten, dass gesunde Mitochondrien klar von bakteriellen Eindringlingen unterschieden werden. Andererseits müssen dysfunktionale Exemplare der Mitochondrien rechtzeitig abgeräumt werden [37].

Die mitochondriale DNA ist 10- bis 20-mal empfindlicher für ungünstige Mutationen als das Genom im Zellkern. Die resultierenden, als funktionsuntüchtig erkannten Mitochondrien werden gespalten, zerschnitten und entsorgt. Eine übersteigerte oder vorzeitige Mitophagie scheint einer der wesentlichen Gründe zu sein für vorzeitiges Altern, verkürzte Lebenszeit und neurodegenerative Prozesse [38]. Die Qualität der Kommunikation zwischen dem Zellkern und den Mitochondrien scheint eine der wesentlichen Ursachen für die Lebenslänge bzw. für Alterungsprozesse in der Zelle zu sein [39].

Geht es den Mitochondrien gut, ist der Körper gesund

Die Dynamik mitochondrialer Prozesse von Aufspaltung und Verschmelzung, Vermehrung und Abbau sind Grundlagen menschlicher Gesundheit. Sie sind mehr als die Energielieferanten der Zelle: Über ihre äußere Membran und deren Verbindung mit anderen Organellen (insbesondere zum endoplasmatischen Retikulum) ist ihr Stoffwechsel zentral für die Signalgebung innerhalb der Zelle und darüber hinaus zu den umgebenden Nachbarn [11, 40]. Das Gleichgewicht des Spiels zwischen intrazellulärer Toleranz der Mitochondrien und ihrer Entsorgung schützt vor Krankheit und vorzeitigem Altern.

Störungen der Mitochondrienfunktion und ihrer Dynamik sind nicht nur mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert, sondern u. a. mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Lungenfibrose [40]. Es ist daher nicht verwunderlich, dass bei Infektionen wie mit SARS-CoV-2 die Störung des Mitochondrienstoffwechsels eine erhebliche Rolle zu spielen scheint, insbesondere im Zusammenhang mit Medikamentennebenwirkungen im Rahmen von Polypragmasie. Die RNA von SARS-CoV-2 scheint in die Mitochondrien zu gelangen und ihre Funktion zu manipulieren. In der Folge soll es zu Fragmentierungen kommen, die proinflammatorische Reaktionen auslösen und schließlich auch zu einem fatalen Zytokinsturm führen können [41, 42].

Das unbekannte Nichtwissen in diesen komplexen Zusammenhängen ist unbegrenzt. Sicher scheint jedoch zu sein, dass körperliche Bewegung, Ruhe, Schlaf, Sonnenlicht, wenig Stress und die Ernährungsweise sich nachweislich günstig auf die Gesundheit der Mitochondrien und ihre Lebensdauer auswirken [6].

Fazit für die Praxis

Störungen und Alterungsprozesse sind direkt abhängig von der Gesundheit der Mitochondrien. Gezielte Therapien mitochondrialer Störungen sind wegen der komplexen Wechselwirkungen in den Zellen in absehbarer Zeit nicht zu erwarten. Was sich aber als hochwirksam erwiesen hat, ist die Prävention durch das Verhalten: Reduzierung von Stress, ausgeglichen-ruhiger Lebensstil, ausreichender Schlaf, keine Drogen (insbesondere kein Nikotin), gesunde Ernährung, beruhigende Kommunikation, Achtsamkeit und viel entspannte Bewegung.

Zusammenfassung

Mitochondrien sind für zahlreiche essenzielle zelluläre Funktionen wie den Stoffwechsel, die Regulation von Kalzium (Ca^{2+}), die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und die Einleitung der Apoptose verantwortlich. Mitochondriale Fehlfunktionen sind mit vielen Pathologien assoziiert wie entzündlichen Darmerkrankungen, Autoimmun-, neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Störungen, Stoffwechselerkrankungen und Krebs. Umgekehrt führen alle Verhaltensänderungen, die zu einer Verbesserung der mitochondrialen Funktionen führen können, zu einer besseren Gesundheit des ganzen Organismus.

Jäger H:
Ecosystem cell: the importance of mitochondrial tolerance for health and length of life

Summary: Mitochondria are responsible for numerous essential cellular functions such as metabolism, the regulation of calcium (Ca^{2+}), the formation of reactive oxygen species and the initiation of apoptosis. Mitochondrial dysfunctions are associated with many pathologies such as inflammatory bowel diseases, autoimmune, neurodegenerative and neuropsychiatric disorders, metabolic diseases and cancer. Conversely, all behavioral changes that can lead to an improvement in mitochondrial functions lead to better health for the whole organism.

Keywords: mitochondria – cell – immune system – energy supply – health

Literatur

1. Valdés-Aguayo JJ et al: Mitochondria and Mitochondrial DNA: Key Elements in the Pathogenesis and Exacerbation of the Inflammatory State Caused by COVID-19, Medicina 2021, 57(9), 928.

2. Chiu HY, Tay EXY, Ong DST, Taneja R. Mitochondrial Dysfunction at the Center of Cancer Therapy. Antioxid Redox Signal 2020; 32: 309–330.

3. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. Science 2020; 368: 973–980.

4. Beiting DP, Roos DS. A systems biological view of intracellular pathogens. Immunol Rev 2011; 240: 117–128.

5. Seligmann H. Giant viruses: spore-like missing links between Rickettsia and mitochondria? Ann N Y Acad Sci 2019; 1447: 69–79.

6. Kramer P, Bressan P. Our (Mother's) Mitochondria and Our Mind. Perspect Psychol Sci 2018; 13: 88–100.

7. Zhou Q, Li H, Li H, Nakagawa A, Lin JLJ, Lee E-S, et al. Mitochondrial Endonuclease G Mediates Breakdown of Paternal Mitochondria Upon Fertilization. Science 2016; 353: 394–399.

8. Ding Q, Hu Y, Xu S, Wang J, Jin L. Neanderthal introgression at chromosome 3p21.31 was under positive natural selection in East Asians. Mol Biol Evol 2014; 31: 683–695.

9. Rossi MJ, Pekkurnaz G. Powerhouse of the mind: mitochondrial plasticity at the synapse. Curr Opin Neurobiol 2019; 57: 149–155.

10. Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, Scorrano L. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. Nat Rev Mol Cell Biol 2020; 21: 204–224.

11. Chan DC. Mitochondrial Dynamics and Its Involvement in Disease. Annu Rev Pathol 2020; 15: 235–259.

12. Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. Nat Rev Mol Cell Biol 2020; 21: 85–100.

13. Adrian A, Schoppmann K, Sromicki J, Brungs S, von der Wiesche M, Hock B, et al. The oxidative burst reaction in mammalian cells depends on gravity. Cell Commun Signal 2013; 11: 98.

14. Mach N, Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: A review. J Sport Health Sci 2017; 6: 179–197.

15. Grashoff C; Max-Planck-Gesellschaft. Forschungsbericht 2018. Mechanobiologie: Mechanische Signale wahrnehmen dank intrazellulärer Kraftmikroskopie. (https://www.mpg.de/12590777/biochem_jb_20181). Zugegriffen: 07.12.2020.

16. Duesberg P, Li R, Fabarius A, Hehlmann R. The chromosomal basis of cancer. Cell Oncol 2005; 27: 293–318.

17. Yamakage M, Namiki A. Calcium channels – basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels – a review. Can J Anaest 2002; 49: 151–164.

18. Vallese F, Barazzuol L, Maso L, Brini M, Calì T. ER-Mitochondria Calcium Transfer, Organelle Contacts and Neurodegenerative Diseases. Adv Exp Med Biol 2020; 1131: 719–746.

19. Coen O, Safran SA. Cardiomyocyte Calcium Ion Oscillations – Lessons From Physics. Front Physiol 2020; 11: 164.

20. Buzsáki G. Neural Syntax: Cell Assemblies, Synapsembles, and Readers. Neuron 2010; 68: 362–385.

21. Smith RS, Walsh CA. Ion Channel Functions in Early Brain Development. Trends Neurosci 2020; 43: 103–114.

22. Llinás RR, Roy S. The 'prediction imperative' as the basis for self-awareness. Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009; 364: 1301–1307.

23. Antonakou EI, Triarhou LC. Through neuronal avalanches to consciousness: Conjectures and elaborations. J Chem Neuroanat 2019; 104: 101741.

24. Zhou Z, Torres M, Sha H, Halbrook CJ, van den Bergh F, Reinert RB, et al. Endoplasmic reticulum-associated degradation regulates mitochondrial dynamics in brown adipocytes. Science 2020; 368: 54–60.

25. Ma'ayan A. Complex systems biology. J R Soc Interface 2017; 14: 20170391.

26. Soledad RB, Charles S, Samarjit D. The secret messages between mitochondria and nucleus in muscle cell biology. Arch Biochem Biophys 2019; 666: 52–62.

27. Ziviani E, Scorrano L. Cell biology: The organelle replication connection. Nature 2016; 538: 326–327.

28. Dolgin E. How secret conversations inside cells are transforming biology. Nature 2019; 567: 162–164.

29. Gkikas I, Palikaras K, Tavernarakis N. The Role of Mitophagy in Innate Immunity. Front Immunol 2018; 9: 1283.

30. Abrigo J, Simon F, Cabrera D, Vilos C, Cabello-Verrugio C. Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle Pathologies. Curr Protein Pept Sci 2019; 20: 536–546.

31. Chen J, Vitetta L. Mitochondria could be a potential key mediator linking the intestinal microbiota to depression. J Cell Biochem 2020; 121: 17–24.

32. Xu Y, Shen J, Ran Z. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases. Autophagy 2020; 16: 3–17.

33. Lezi E, Swerdlow RH. Mitochondria in Neurodegeneration. Adv Exp Med Biol 2012; 942: 269–286.

34. Mogilevski T, Burgell R, Aziz Q, Gibson PR. Review article: the role of the autonomic nervous system in the pathogenesis

and therapy of IBD. Aliment Pharmacol Ther 2019; 50: 720–737.

35. Dihlmann S: Altersbedingte Dysfunktion von Mitochondrien – Ursache und therapeutisches Ziel kardiovaskulärer Erkrankungen, Gefässchirurgie 2022, 27: 253–260.

36. Ramachandran A, Visschers RGJ, Duan L, Akakpo JY, Jaeschke H. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of drug-induced hepatotoxicity: current understanding and future perspectives. J Clin Transl Res 2018, 4: 75–100.

37. Grünewald A, Kumar KR, Sue CM. New insights into the complex role of mitochondria in Parkinson's disease. Prog Neurobiol 2019, 177: 73–93.

38. Rongvaux A. Innate immunity and tolerance toward mitochondria. Mitochondrion 2018; 41: 14–20.

39. Miwa S: Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. Clin Invest. 2022; 132(13): e158447

40. Annesley SJ, Fisher PR. Mitochondria in Health and Disease. Cells 2019; 8: 680.

41. Singh KK, Chaubey G, Chen JY, Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19. Am J Physiol Cell Physiol 2020; 319: C258–C267.

42. Sharma NK et al: Do compromised mitochondria aggravate severity and fatality by SARS-CoV-2? Curr Med Res & Opin 2022; 38(6): 911–916.

Interessenkonflikt: Der Autor erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.

Dr. med. Helmut Jäger
Medizinisches Coaching
Hinter dem Amtshof 17
27356 Rotenburg

jaeger@medizinisches-coaching.net